

Çocukluk çağında birincil immün yetersizlik sendromları

Müferet ERGÜVEN, Sevliya ÖCAL, Sinem ALTINYUVA, Arzu AKDAĞ, Atiye FEDAKAR, Nevin AKSU, Meltem PELİT

ÖZET

Birincil immün yetersizlik sendromları özellikle çocukluk döneminde karşılaşılan önemli bir hastalık grubudur. Klinikte tekrarlayan ve çoğu kez tedaviye güç yanıt veren enfeksiyonlar şeklinde belirir.

Çalışmamızda, Ocak 1997-Ağustos 2004 tarihleri arasında kliniğimizde birincil immün yetersizlik tanısı alan 103 hasta semptomların başlangıç yaşı, cinsiyet dağılımı, başvuru şikayetleri, soygeçmiş, tespit edilen immün yetersizlik tipi, enfeksiyon odakları, ek patolojiler ve komplikasyonlar yönünden retrospektif olarak değerlendirildi. Bu çalışmada amacımız özellikle hangi koşullarda veya hangi hastalarda PIYs düşünülmesi ve ileri tetkiklerin yapılması gerektiğini belirlemektir.

Takip edilen toplam 103 hastanın 37'si kız (% 35.9), 66'sı erkek (% 64.1), ortalama tanı yaşı 30.4 aydı. Olguların % 81.2'sinde humoral immün yetersizlik tespit edilirken, en sık gözlenen birincil immün yetersizlik sendromu % 42.7 ile IgA eksikliği idi. Başvuru şikayetleri tekrarlayan öksürük atakları (% 59.2), ateş (% 45.6), tekrarlayan hırıltı atakları (% 36.9), sık orta kulak enfeksiyonu (% 34.9), tekrarlayan veya kronik ishal (% 28.2) ve tekrarlayan cilt enfeksiyonlarıydı (% 8.8). En sık tespit edilen enfeksiyonlar pnömoni (% 48.5), üst solunum yolu enfeksiyonu (% 46.6), bronşiolit (% 33.0), otit media (% 35.0), gastroenterit (% 28.2) ve sinüziti (% 27.2).

Çalışma sonucunda tekrarlayan ve veya komplike sinopulmoner enfeksiyonlarda; uzamış veya tekrarlayan gastroenteritlerde; etkeni belirlenemeyen tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarında; fırsatçı veya alışılmadık organizmalarla olan enfeksiyonlarda; alışılmadık lokalizasyonlardaki enfeksiyonlarda; tekrarlayan cilt veya organ derin abselerinde; aşı reaksiyonlarının veya döküntülü hastalıkların çok ağır seyretmesi durumunda; aile öyküsünde atopi, erken sütçocuğu ölümleri, otoimmün hastalık gibi bulguları olan çocuklarda immün yetersizlik yönünden araştırılmaya gidilmesi gerektiği sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: Birincil immün yetersizlik, hipogamaglobulinemi, tekrarlayan enfeksiyonlar

Birincil immün yetersizlik sendromları (PIYs), özellikle çocukluk döneminde tanı konulan önemli bir hastalık

SUMMARY

Primary immune deficiency syndromes in childhood

Primary immunodeficiencies which is diagnosed especially in childhood period are important group of the disorders. Clinically they appear as recurrent infections.

In our study, 103 patients with primary immunodeficiency syndromes followed in our clinic between January 1997-August 2004 are analyzed retrospectively in terms of age at diagnosis, gender, symptoms at admission, family history, type of immunodeficiency, origin of infections, type of infections, accompanying diseases and complications. The aim was to evaluate in which group of patients primary immunodeficiency syndromes should be suspected and more detailed investigations must be carried out.

In this study 37 of 103 patients with primary immunodeficiency were girls, while 66 of them were boys. The average age of patients at diagnosis was 30.4 months. While % 81.2 of all group is humoral immune deficiency, most frequent diagnosed type of primary immune deficiencies was selective IgA deficiency (% 42.7). The main observed complaints were: recurrent cough episodes (% 59.2), fever (% 45.6), recurrent wheezing attacks (% 36.9), frequent otitis media (% 34.9), prolonged diarrhea (% 28.2), and recurrent skin infections (8.8 %). Most frequently encountered infections were pneumonia (% 48.5), upper respiratory tract infections (% 46.6), bronchiolitis (% 33.0), otitis media (% 35.0), gastroenteritis (% 28.2) and sinusitis (% 27.2).

In conclusion in a case with recurrent and or complicated sinopulmonary infections; urinary tract infections without an identified cause; chronic diarrhea or recurrent gastroenteritis; infections with unusual or opportunistic organisms; infections in unusual locations; recurrent deep skin or organ abscess; extremely serious vaccine reactions; if there were atopy, early infant death or autoimmune disease present in family history of child we should investigate for immune deficiencies.

Key words: Primary immunodeficiencies, hypogammaglobulinemia, recurrent infection

grubudur. Klinikte tekrarlayan ve çoğu kez tedaviye güç yanıt veren enfeksiyonlar şeklinde belirir. Erken tanı ha-

yatı tehdit edebilen ciddi infeksiyonların önlenmesi açısından oldukça önemlidir. Son yıllarda laboratuvar tekniklerindeki hızlı gelişmeler bu hastalıkları daha ön plana çıkarmış, ancak tanımda bazı özel tetkikler gerektiğinden 'hangi hastalarda ileri tetkiklerin yapılması gerekir?' sorusunu da beraberinde getirmiştir. Çalışmamızda, klinikte kullanılabilecek PIYs düşündürecek bulgular saptanmaya çalışılarak bu soruya cevap aranmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada Ocak 1997-Ağustos 2004 tarihleri arasında kliniğimizde PIYs tanısı konulup takibe alınan 103 hasta retrospektif olarak semptomların başlangıç yaşı, cinsiyet dağılımı, tanı öncesi hastaneye yatış sayısı, başvuru şikayetleri, soygeçmiş, tespit edilen immün yetersizlik tipleri, infeksiyon odakları, ek patolojiler ve komplikasyonlar yönünden değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 103 hastanın 37'si kız (% 35.9) 66'sı erkek (% 64.1), ortalama tanı yaşları 30.4 aydı (1.5 ay-10 yaş). Hastalar tanı öncesi ortalama 2 kez hastaneye yatırılmışlardı (dağılım 0-6). Sekiz hastanın aile bireylerinden en az birinde PIYs saptandı (% 7.8), bu hastalardan 1. kardeşlerde IgA eksikliği, 2. kardeşlerde kronik granülomatöz hastalık, 3. kardeşlerde ataksi-telenjektazi, 4. kardeşlerde hiper IgM sendromları gözlemlendi. Yedi hastada erken yaşlarda kardeş ölüm hikayesi (% 6.8), 13 hastada ise anne baba akrabalığı mevcuttu (% 12.6).

Başvuruda karşılaşılan en sık şikayetler tekrarlayan öksürük atakları (% 59.2), ateş (% 45.6), tekrarlayan hırıltı atakları (% 36.9), sık orta kulak infeksiyonu (% 34.9), uzun süren veya tekrarlayan ishal (% 28.2) ve tekrarlayan cilt infeksiyonlarıydı (% 8.8) (Tablo 1). En sık tespit edilen infeksiyonlar sırası ile pnömoni (% 48.5), üst solunum yolu infeksiyonu (ÜSYE) (% 46.6), otit media (% 35.0), bronşiolit (% 33.0), tekrarlayan veya kronik ishal (% 28.2) ve sinüzitti (% 27.2) (Tablo 2).

Tablo 1. Birincil immün yetersizlikli hastalarımızda başvuru şikayetleri.

Şikayetler	n	%
Tekrarlayan öksürük epizodları	61	59.2
Tekrarlayan ve uzun süren ateş	47	45.6
Hırıltı atakları	38	36.9
Tekrarlayan orta kulak infeksiyonu	36	34.9
Uzamış veya tekrarlayan ishal	29	28.2
Tekrarlayan cilt lezyonlar	9	8.8

Tablo 2. Birincil immün yetersizlikli hastalarımızda tespit edilen infeksiyon tipleri.

İnfeksiyon	n	%
Pnömoni	50	48.5
ÜSYİ	48	46.6
Otitis media	36	35.0
Bronşiolit	34	33.0
Gastroenterit	29	28.2
Sinüzit	28	27.2
İYİ	11	10.7
Yumuşak doku infeksiyonu	9	8.8
Ampiyem	7	6.8
Akciğer tüberkülozu	5	4.9
Kronik bakteriyel konjunktivit	4	3.9
Septik artit	3	2.9
Pürülan menenjit	3	2.9
Sepsis	2	1.9

Tablo 3. Hastalarımızda birincil immün yetersizlik tipleri ve dağılımı.

PIY tipi	n	%
IgA eksikliği	35	35.0
IgG alt grup eksikliği	18	17.5
IgA ile birlikte IgG alt grup eksikliği	9	8.7
Ataksi-telenjektazi	8	7.8
Hiper IgE sendromu	7	6.8
Değişken immün yetersizlik	6	5.8
Bruton hastalığı	5	4.9
Hiper IgM sendromu	4	3.9
Wiskott-Aldrich sendromu	3	2.9
Kronik granülomatöz hastalık	2	1.9
Ağır kombine immün yetersizlik	2	1.9
Doğal öldürücü hücre eksikliği	1	0.9
Kronik mükokütanöz kandidiyazis	1	0.9
Kompleman eksikliği	1	0.9
Leiner sendromu	1	0.9

Tablo 4. Birincil immün yetersizlikli hastalarımızda gözlenen komplikasyonlar.

Komplikasyon	n	%
Anemi	29	28.2
Büyüme gelişme geriliği	18	17.5
Bronşektazi	13	12.6
İşitme kaybı	4	3.9
Gastrointestinal kanama	2	1.9
Amiloidoz	2	1.9
Adenokarsinom	2	1.9
Siroz	1	0.9
ALL	1	0.9

Hastaların 84'ünde B hücre yetersizliği (% 81.6), 18'inde T veya kombine T/B hücre yetersizlikleri (% 17.5), 2'sinde fagosit bakterisit işlev kusuru (% 1.9), 2'sinde kompleman eksikliği (% 1.9) saptandı (Tablo 3). Semptomların başlangıç yaşı humoral immün yetersizlikte ortalama 18.3 ay, hücreyel yetersizlikte 4.3 aydı. En sık

Tablo 5. Birincil immün yetersizlikli hastalarımızda eşlik eden diğer bulgular.

Patoloji	n	%
Reaktif hava yolu	17	16.5
Hepatomegali	14	13.6
Seboraik dermatit	12	11.7
Splenomegali	9	8.7
Allerjik rinit	7	6.8
Egzema	5	4.9
Oral aftlar	4	3.9
Konjenital kalp hastalığı	3	2.9
ARA	2	1.9
FMF	1	0.9
Çölyak	1	0.9

tespit edilen PIY sendromu selektif IgA eksikliği idi (IgG subgrup eksikliği ile birlikte olanlar dahil % 42.7). IgA eksikliği olan 44 hastanın 8'ine IgG3, 1'ine IgG2 eksikliği eşlik ediyordu. 19 hastada IgA eksikliği parsiyeldi.

Gözlenen en sık komplikasyonlar anemi (% 28.2), büyüme-gelişme geriliği (% 17.5), bronşektazi (% 12.6) şeklindeydi. Ayrıca 3 hastada habaset, 1'inde ek olarak siroz gelişti (Tablo 4). En sık eşlik eden patolojiler; reaktif hava yolu hastalığı (% 16.5), hepatomegali (% 13.6), seboraik dermatit (% 11.7), splenomegali (% 8.7) ve allerjik rinitti (% 6.8) (Tablo 5).

TARTIŞMA

PIYs bağışıklık sisteminde meydana gelen konjenital defektler sonucu oluşmakta, tekrarlayan ciddi infeksiyonlarla karşımıza çıkmaktadır. Erken tanı hayatı tehdit edebilecek infeksiyonların önlenmesi, morbiditenin azaltılması ve sağkalımın artırılması açısından önemlidir. Ancak, PIY'de tanımlanan 80'den fazla farklı tip olması geniş klinik varyasyonlarla karşımıza çıkmasına, bu da tanıda gecikmeye neden olmaktadır (1).

PIYs erkek ve kızları eşit etkiliyor görünmektedir (2). Amerikan İmmün Yetersizlik Vakfı'nın bünyesinde olan 2700 PIYs'lu hastanın % 48'nin erkek, % 52'sinin kız olduğu saptanmıştır (3). Hastalarımızda farklı olarak erkek cinsiyet hakimiyeti mevcuttu (erkek/kız oranı 1.8). Bu da Bruton hastalığı, Wiskott-Aldrich sendromu ile ağır kombine immün yetersizliğinin ve kronik granülomatoz hastalığının bazı tiplerinin X'e bağlı kalımla geçmesi ile ilişkilendirildi.

PIYs B hücre farklılaşması veya antikör üretimindeki

bozukluklardan kaynaklanan humoral yetersizlik (% 50), T veya kombine T ve B hücreleri bozukluklarından kaynaklanan hücreyel yetersizlik (% 30), fagosid bakterisid işlev kusurları (% 18) ve kompleman bozuklukları (% 18) şeklinde 4 gruba ayrılır (4-7). En sık tanımlanan immün yetersizlik tipi ise değişken immün yetersizliktir (2,3). Aghamohammadi ve ark., çocuk ve erişkinlerden oluşan 440 olguluk seride, hastaların % 45.9'unda humoral yetersizlik, % 29.09'unda fagosit işlev kusurları, % 24.31'inde T-hücre bozuklukları ve % 0.68'inde kompleman eksikliği saptamışlardır. Değişken humoral yetersizlik bu çalışmada da en sık gözlenen immün yetersizlik tipi olarak belirtilmiştir (8). Bizim çalışmamızda olguların % 81.6'nı humoral immün yetersizlik oluştururken, IgA eksikliği en sık gözlenen immün yetersizlik tipiydi (% 42.7), değişken immün yetersizlik ise sadece 6 olguda gözlemlendi. Ancak, değişken immün yetersizlik 2 yaşından sonra görülebilse de ortalama tanı yaşı 20'li yaşların ortaları ve sonu olarak belirtilmektedir (9,10), bu da çalışmamızda az görülmesini kısmen açıklamaktadır. Ayrıca, IgA eksikliği en fazla sıklığa sahip olduğu halde, genellikle asemptomatik seyrettiğinden tanı konulamamaktadır. Nitekim, sağlıklı kan vericilerinde sıklık 1/300-700 olarak bildirilmektedir (3,11).

Humoral yetersizlikte semptomların başlangıç yaşı 6 aylıktan sonra olup, erişkin yaşa kadar uzayabilirken, hücreyel immün yetersizlik daha erken yaşlarda, yaygın infeksiyonlar ve büyüme gelişme geriliği ile belirmektedir (5,9). Hastalarımızda da, bununla uyumlu olarak semptomların ortalama başlangıç yaşı humoral immün yetersizlikte 18.3 ay, hücreyel yetersizlikte ise 4.3 ay civarındaydı.

PIYs'da hastalığın bir komponenti olarak seboraik dermatit, telenjiyektazi, ataksi, trombositopeni gibi bulgular gözlenebilir ve hepatosplenomegali, artrit gibi bulgular da eşlik ediyor olabilir. Ayrıca, otoimmün hastalıklar ve allerjik hastalıklarla birliktelik de sıktır. İmmün yetersizliği olan hastalar immün sistemlerindeki defekt nedeniyle sık olarak antijenle karşılaşmakta ve başlayan patolojik süreci hemen kontrol altına alamamaktadırlar. Bunun sonucunda, sürekli antijen stimülasyonu ile karşı karşıya kalan hastalarda otoimmün hastalıklara eğilim oluşmaktadır (12). En sık karşılaşılan otoimmün hastalıklar SLE, romatoid artrit, vaskülitler olmakla beraber, her çeşit otoimmün durumlar başta IgA eksikliği ve kompleman eksikliği olmak üzere PIYs'da karşılaşılabi-

linir. Özellikle IgA eksikliğinde allerjik bozukluklar sık görülmektedir. Bizim izlediğimiz 44 IgA olgusundan 17'sinde reaktif hava yolu hastalığı, 7'sinde allerjik rinit, 5'inde ürtiker ve 11'nin aile anemnezinde astım mevcuttu. IgA eksikliğinde atopi semptomlarına sık rastlanması; kısmen allerjik hastalarda immünglobülin düzeylerinin daha sık taranması ile ilişkili olabilir. Diğer taraftan immün fonksiyon regülasyonu bozuk olan bu hastalarda IgE aktivitesinin anormal olabileceği hipotezi de öne sürülmektedir; salgısal IgA yokluğunda antijenin emilimi artmakta ve serumda IgA eksikliği nedeniyle antijenle bağlanacak antikor miktarı azalmaktadır. Böylece, artmış antijene maruz kalma IgE üreten hücrelerde artışa neden olabilmekte, bu da kliniğe artan allerjik semptomlar şeklinde yansımaktadır (13,14). Hastalarda özellikle semptomların mevsimsel olmaması ve ailede alerji öyküsünün bulunmaması durumunda PIYs akla gelmelidir.

Tedavide son 20 yıldır kullanılan intravenöz immünglobülin (IVIG) hipogamaglobulinemide infeksiyonların kontrol altına alınmasında ve komplikasyonların önlenmesinde büyük yarar sağlamıştır (15). HLA uyumlu donörden kemik iliği nakli ise hücresele immün yetersizlikte iyileşme sağlayabilmektedir (4,16). Antibiyotiklerin hem tedavi hem de profilaksidedeki önemi ise tartışmalıdır; örneğin kronik granülomatoz hastalıkta trimetopim-sulfametoksazol ciddi infeksiyonların sıklığını % 50 azaltmaktadır (4). Benzer şekilde, kompleman eksikliğinde tedavi infeksiyonların önlenmesine yönelik kapsüllü bakterilere karşı antibiyotik profilaksi ve immünizasyonu içermektedir. Diğer tedaviler adenezine deaminaz eksikliğinde enzim tedavisi, kronik granülomatoz hastalıkta sitokin tedavisini içermektedir. İmmün yetersizlikli hastaların çoğunda canlı aşı infeksiyon riski taşıdığından yapılmamalı, IgA eksikliği olan hastalar da plazma ve kan transfüzyonları sonrası ciddi reaksiyon gelişebileceği yönünde uyarılmalıdır.

Bu çalışmadan elde ettiğimiz veriler ışığında, ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene ile aşağıdaki özelliklere sahip hastaların PIYs yönünden araştırılması gerektiğini

söyleyebiliriz: Birden fazla orta-ağır şiddette infeksiyon geçirenlerde (pnömoni, sepsis, menenjit gibi), tekrarlayan ve veya komplike sinopulmoner infeksiyonlarda, uzamış veya tekrarlayan gastroenteritte, etkeni belirlemeyen tekrarlayan üriner sistem infeksiyonlarında, aynı odakta tekrarlayan veya alışılmadık lokalizasyonlardaki infeksiyonlarda, tekrarlayan cilt veya organ derin abselerinde, aşı reaksiyonlarının veya döküntülü hastalıkların çok ağır seyretmesi durumunda, kronik hastalık yönünden tetkik edilen hastalarda ve aile öyküsünde atopi, erken sütçocuğu ölümleri, otoimmün hastalık ve PIYs olan çocuklarda.

KAYNAKLAR

1. **Primary immunodeficiency diseases.** Report of a WHO scientific group. Clin Exp Immunol 109(suppl 1):1-28, 1997.
2. **Cooper MA, Pommering TL, Koranyi K:** Primary immunodeficiencies. Am Fam Physician 68:2001-8,2011, 2003.
3. **Primary immune deficiency diseases in America.** The first national survey of patients and specialists. Accessed August 27,2003, at:http://www.primary-immune.org/pid/patient_survey_publication.pdf.
4. **Segal BH, Holland SM:** Primary phagocytic disorders of childhood. Pediatr Clin North Am 47:1311-38, 2000.
5. **Bukley RH:** Primary cellular immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 109:747-57, 2002.
6. **Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr et al:** Chronic granulomatous disease. Report on national registry of 368 patients. Medicine [Baltimore] 79:155-69, 2000.
7. **Sorrensen RU, Moore C:** Antibody deficiency syndromes. Pediatr Clin North Am 47:1225-52, 2000.
8. **Aghamohammadi A, Moein M, Farhoudi A:** Primary immunodeficiency in Iran: first report of the National Registry of PID in Children and Adults. J Clin Immunol 22(6):375-80, 2002.
9. **Ballou M:** Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. J Allergy Clin Immunol 109:581-91, 2002.
10. **Farber CM, Benoit Y, Boven K, et al:** Immune deficiencies: diagnosis, management, some perspectives] Rev Med Brux 22(2):73-82, 2001.
11. **Clark JA, Callicot PA, Brenner NA, Bradley CA, Smith DM Jr:** Selective IgA deficiency in blood donors. Am J Clin Pathol 80:210-3, 1983.
12. **Etzioni A:** Immune deficiency and autoimmunity. Autoimmun Rev 2(6):364-9, 2003.
13. **Herrod HG:** Common Variable Hypogammaglobulinemia and Other Humoral Immune Deficiencies. Best Practice of Medicine 1999 Sept. Last modified October 12, 2001.
14. **Neyzi O, Ertugrul T:** Pediatri.3. baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 459-60, 2002.
15. **Schwartz SA:** Intravenous immunoglobulin treatment of immunodeficiency disorders. Pediatr Clin North Am 47:1355-69, 2000.
16. **Ten RM:** Primary immunodeficiencies. Mayo Clin Proc 73:865-72, 1998.